



Personnes âgées et non-réaction à la prophylaxie post-exposition contre la rage : défis et approches

Reed Morrison^{1,2}, Cindy Nguyen¹, Monir Taha¹, Robin SL Taylor^{1*}

Résumé

Les vaccins antirabiques sont très efficaces et immunogènes dans la plupart des populations, y compris lorsqu'ils sont utilisés comme prophylaxie post-exposition (PPE) contre la rage; cependant, il y a de plus en plus de données probantes que la réaction immunitaire aux vaccins contre la rage, bien qu'elle soit jugée adéquate, peut être plus faible chez les personnes âgées. Malgré cela, il n'y a pas de recommandations précises dans les lignes directrices canadiennes pour surveiller la réaction sérologique des personnes âgées à la suite de la PPE contre la rage. De plus, bien que les lignes directrices canadiennes recommandent la voie intramusculaire pour la vaccination de la PPE contre la rage, il existe de bonnes données probantes à l'appui de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité de la vaccination de la PPE contre la rage par voie intradermique. Nous présentons le cas d'un homme de 87 ans exposé à la rage et qui n'a pas répondu à deux séries de PPE contre la rage avec vaccination contre la rage par voie intramusculaire, mais qui a répondu à une troisième série par administration intradermique du vaccin, et nous expliquons les raisons de la prise en charge ultérieure. Ce cas est présenté pour susciter la discussion et la recherche sur l'utilité d'effectuer la sérologie chez les personnes âgées recevant la PPE contre la rage, ainsi que sur les stratégies de vaccination, y compris la voie d'administration, chez ceux qui ne réagissent pas à une première série de vaccination de la PPE contre la rage.

Citation proposée : Morrison R, Nguyen C, Taha M, Taylor RSL. Personnes âgées et non-réaction à la prophylaxie post-exposition contre la rage : défis et approches. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(6): 314–9. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v49i06a05f>

Mots-clés : rage, prophylaxie post-exposition, vaccin contre la rage, réaction aux anticorps

Introduction

Les professionnels de la santé publique et les cliniciens en soins primaires et en soins d'urgence participent souvent à l'évaluation des risques et à la gestion des expositions potentielles à la rage. Dans la seule ville d'Ottawa, qui compte environ un million d'habitants, Santé publique Ottawa (SPO) a effectué 1 305 enquêtes sur la rage en 2019, ce qui a donné lieu à 227 recommandations de prophylaxie post-exposition (PPE) contre la rage. Malgré la régularité de la gestion des expositions potentielles à la rage, on accorde peu d'attention aux cas plus complexes tels que les non-répondants au PPE à la rage. Nous présentons le cas d'un homme de 87 ans été exposé à la rage et qui n'a pas répondu à deux séries de PPE contre la rage et nous expliquons les raisons de la prise en charge ultérieure.

La rage humaine est rare en Ontario, le dernier cas remontant à 1967. Cependant, en raison de la circulation continue dans

les réservoirs d'animaux sauvages et de la mortalité presque certaine de la maladie, la rage demeure un problème de santé publique important. La maladie de la rage est causée par des virus du genre *Lyssavirus*, dont le virus de la rage (RABV) est l'espèce type. Au Canada, les mammifères sauvages tels que les chauves-souris, les mouffettes, les rats laveurs et les renards constituent les réservoirs du RABV. Le RABV peut être transmis aux humains par la salive d'un animal infecté. Bien que cela soit le plus souvent dû à une morsure, l'exposition de la peau non intacte ou des surfaces muqueuses à la salive contenant le virus de la rage peut également entraîner une infection (1).

Les symptômes apparaissent à la suite d'une période d'incubation de 3 à 8 semaines, même si celle-ci peut être de quelques jours ou de plusieurs années. Une fois les symptômes apparus, un prodrome caractérisé par l'appréhension, l'excitabilité, les maux de tête, les modifications sensorielles non spécifiques et la fièvre peut durer de deux à dix jours. La maladie

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Santé publique Ottawa, Ottawa, ON

² Programme de santé publique et de médecine préventive, Université d'Ottawa, Ottawa, ON

*Correspondance :

robin.taylor1@ottawa.ca



évolue ensuite vers une phase neurologique aiguë constituée d'une encéphalomyélite et d'une insuffisance cardiaque qui sont presque toujours mortelles, même lorsque des soins médicaux sont fournis (1).

Cas

Le patient était un homme de 87 ans vivant dans un foyer de soins de longue durée (FSLD). Son mandataire spécial a donné son consentement éclairé à la communication sur son cas. Ses comorbidités comprenaient le diabète sucré de type 2, la maladie de Parkinson, la démence, la bradycardie sinusale, l'hypotension orthostatique et la malnutrition, comme en témoignent la faible teneur en protéines sériques et la connaissance de son apport alimentaire. Le patient n'avait pas été vacciné contre la rage auparavant.

Au cours d'une soirée au printemps 2021, le personnel a observé le patient entrer en contact direct (cutané) avec une chauve-souris qui était entrée dans le FSLD. Le patient a informé le personnel que la chauve-souris était entrée en contact avec son index gauche. Le personnel a remarqué de petites plaies sur la peau à cet endroit, sans marques de morsure visibles. Immédiatement après l'exposition à la chauve-souris, les plaies du patient ont été nettoyées avec de la solution saline.

La chauve-souris a été capturée par le personnel du FSLD et remise aux services de contrôle des animaux pour un test de dépistage de la rage. Santé publique Ottawa a été avisé de l'exposition à ce moment-là. Une évaluation des risques liés à la rage a été effectuée en consultation avec le personnel du FSLD. En raison de l'exposition à risque élevé, il a été recommandé que le patient reçoive une PPE contre la rage comprenant des immunoglobulines antirabiques (RIg) en fonction du poids corporel et une série de vaccinations. Santé publique Ottawa a été avisé trois jours plus tard que la chauve-souris avait été testée positive au RABV, ce qui signifiait qu'il fallait terminer la série complète de la PPE contre la rage.

Prophylaxie post-exposition

La prophylaxie post-exposition contre la rage est administrée aux personnes dont l'exposition à la rage a été confirmée. Le Guide canadien d'immunisation (GCI) fournit des lignes directrices sur l'évaluation des risques liés à la rage à la suite d'une exposition à des animaux potentiellement enragés. La prophylaxie post-exposition ou l'analyse d'une chauve-souris est généralement recommandée après un contact direct avec celle-ci parce qu'il est très difficile de s'assurer qu'il n'y a pas eu de morsure (2).

La prophylaxie post-exposition contre la rage pour les personnes non immunisées consiste à fournir une immunité passive immédiate par le biais de RIg et à déclencher une immunité active par le biais d'une série de vaccinations contre la rage. On recommande aux personnes immunocompétentes de recevoir une série de quatre doses intramusculaires (IM) de 1,0 ml d'un vaccin approuvé aux jours 0, 3, 7 et 14. Les personnes

immunodéprimées reçoivent une dose supplémentaire au jour 28. Deux préparations vaccinales sont approuvées au Canada : le vaccin inactivé préparé sur cellules diploïdes humaines (VCDH) et le vaccin inactivé préparé sur cellules d'embryons de poulet purifiées (VCEPP) (2).

La voie IM est la seule voie d'administration du vaccin recommandée pour la PPE contre la rage dans le GCI (2). À l'inverse, l'Organisation mondiale de la Santé recommande la voie IM ou la voie intradermique (ID) pour la PPE contre la rage, en signalant que de nombreux essais cliniques ont confirmé l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité de la PPE contre la rage par voie ID (3). Une déclaration récente du Comité consultatif de l'immunisation de l'Ontario indique qu'au Canada, la Colombie-Britannique et l'Alberta constituent les seules provinces à avoir mis en œuvre une recommandation en faveur de la voie intradermique de la PPE contre la rage. La déclaration recommande que « le vaccin antirabique pour la prophylaxie post-exposition continue d'être administré par voie IM en Ontario pour le moment ». Tout en reconnaissant les preuves de l'innocuité et de l'efficacité de la voie ID, la déclaration souligne les considérations épidémiologiques, logistiques et financières qui sous-tendent sa recommandation (4).

Cas réexaminé

Par convention, la date de début la PPE contre la rage est le « jour 0 », et tous les événements qui suivent sont calculés en jours après le début de la PPE contre la rage. Le **tableau 1** résume l'ensemble des doses vaccinales, des voies d'administration et des résultats sérologiques.

Le patient a reçu 15 % de la dose totale de RIg en fonction du poids corporel (immunoglobuline antirabique humaine KamRAB^{MC}) dans le deltoïde gauche le matin après l'exposition (jour 0) et les 85 % restants dans l'index gauche et le deltoïde gauche le jour 1 (une dose insuffisante de RIg fournie au patient le jour 0 a nécessité une dose supplémentaire le jour suivant pour obtenir une dose adéquate en fonction du poids). Le patient a reçu une dose de RIg totale de 20 IU/kg conformément aux recommandations du GCI.

Conformément aux lignes directrices, un vaccin VCEPP (RabAvert^{MD}) à quatre doses a été administré aux jours 0, 3, 7 et 14 dans le deltoïde droit.

Santé publique Ottawa recommande couramment la sérologie 7 à 14 jours après une série de PPE contre la rage pour les personnes âgées de 70 ans et plus en raison de l'absence de données probantes dans la littérature documentaire démontrant une réaction sérologique adéquate dans ce groupe d'âge. Par conséquent, en raison de l'âge du patient, on a prélevé du sang pour la sérologie 11 jours après la quatrième dose de vaccin. Les résultats n'ont révélé aucun anticorps antirabique détectable (tableau 1).



Tableau 1 : Résumé des résultats de la vaccination et de la sérologie

Date	No de jour/ Série	Produit	Voie d'administration	Dose	Résultats sérologiques ^a
24 mai 2021	Jour 0	Immuglobuline antirabique (humaine) (KamRAB ^{MC})	IM deltoïde gauche	15 % du total ^b	s.o.
24 mai 2021	Jour 0/Série 1	VCEPP (RabAvert ^{MD})	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
25 mai 2021	Jour 1	Immuglobuline antirabique (humaine) (KamRAB)	Infiltration de la plaie de l'index gauche et de la IM du deltoïde gauche	85 % du total ^b	s.o.
27 mai 2021	Jour 3/Série 1	PCECV (RabAvert)	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
31 mai 2021	Jour 7/Série 1	PCECV (RabAvert)	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
7 juin 2021	Jour 14/Série 1	VCEPP (RabAvert)	IM deltoïde droit	1 ml	0,0 UI/ml
18 juin 2021	Jour 25	s.o.	s.o.	s.o.	0,0 UI/ml
22 juin 2021	Jour 0/Série 2	VCDH (IMOVAX ^{MD} Rabies)	IM deltoïde gauche	1 ml	s.o.
25 juin 2021	Jour 3/Série 2	VCDH (IMOVAX Rabies)	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
29 juin 2021	Jour 7/Série 2	VCDH (IMOVAX Rabies)	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
6 juillet 2021	Jour 14/Série 2	VCDH (IMOVAX Rabies)	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
9 juillet 2021	Jour 17	s.o.	s.o.	s.o.	0,0 UI/ml
19 juillet 2021	Jour 27	s.o.	s.o.	s.o.	0,0 UI/ml
20 juillet 2021	Jour 28/Série 2	VCDH (IMOVAX Rabies)	IM deltoïde droit	1 ml	s.o.
7 août 2021	Jour 46	s.o.	s.o.	s.o.	0,0 UI/ml
12 août 2021	Jour 0/Série 3	VCDH (IMOVAX Rabies)	ID zones deltoïdes droite et gauche	0,1 ml x 2 = 0,2 ml	s.o.
15 août 2021	Jour 3/Série 3	VCDH (IMOVAX Rabies)	ID zones deltoïdes droite et gauche	0,1 ml x 2 = 0,2 ml	s.o.
19 août 2021	Jour 7/Série 3	VCDH (IMOVAX Rabies)	ID zones deltoïdes droite et gauche	0,1 ml x 2 = 0,2 ml	s.o.
3 septembre 2021	Jour 22	s.o.	s.o.	s.o.	1,28 UI/ml

Abréviations : IM, par voie intramusculaire; s.o., sans objet; VCDH, vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines; VCEPP, vaccin préparé sur cellules d'embryons de poulet purifiées

^a Inscrit au plus tard le jour de la prise de sang

^b La dose en ml n'est pas fournie pour protéger les renseignements personnels sur la santé

Compte tenu de la non-réaction initiale et conformément aux recommandations du GCI, une deuxième série de cinq doses de VCDH (IMOVAX^{MD} Rabies) a été administrée par voie IM aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 nouvellement établis. Les multiples déterminations sérologiques répétées n'ont révélé aucun anticorps détectable (tableau 1). On a émis l'hypothèse que la réaction sérologique inadéquate était principalement due à l'âge avancé du patient et à sa contribution possible à la malnutrition (*communication personnelle avec le médecin traitant, sans date*). Santé publique Ottawa a consulté les fabricants de vaccins respectifs et n'a relevé aucune lacune quant à l'efficacité des numéros de lot associés. De même, la consultation de collègues de laboratoire a révélé un niveau élevé de confiance dans les résultats. Une défaillance de la chaîne du froid est un facteur contributif peu probable, car SPO a fourni le vaccin directement au FSLD et aucune faille n'a été constatée dans la chaîne du froid. Enfin, une erreur d'administration est également peu probable, car SPO dispense un enseignement sur l'administration des vaccins antirabiques dans le cadre de la pratique courante.

En se fondant sur une analyse documentaire et en consultation avec des collègues experts, SPO a décidé, de concert avec le mandataire spécial du patient, de procéder à une troisième série de vaccinations de PPE contre la rage par voie ID. Le patient a reçu 0,1 ml ID de VCDH (IMOVAX Rabies) dans la peau recouvrant chacun des deltoïdes droit et gauche (0,2 ml au total) aux jours 0, 3 et 7 nouvellement établis. Le sang prélevé pour la sérologie 15 jours après la dernière dose de vaccin était réactif à 1,28 UI/ml.

Efficacité et immunogénicité

Le vaccin contre la rage est très efficace et immunogène dans la plupart des populations. Dans le contexte de la PPE contre la rage, les données probantes suggèrent que près de 100 % des personnes en bonne santé auront une réaction adéquate aux anticorps dans les 14 à 30 jours suivant la fin d'une série de vaccination (2,5–7). Les échecs au traitement dans le monde réel sont extrêmement rares et sont souvent dus à des écarts par rapport aux protocoles acceptés de la PPE contre la rage (8). Aucun échec de la PPE contre la rage n'a été documenté au Canada (2).



Malgré une immunogénicité globale élevée, certaines populations sont plus susceptibles de présenter des réactions anticorps plus faibles. Les personnes ayant une immunosuppression, et en particulier celles dont le nombre des lymphocytes CD4 est très faible, présentent le risque le plus élevé de ne pas recevoir de séroconversion après la vaccination (9). Il existe également de plus en plus de données probantes que la réaction immunitaire aux vaccins contre la rage peut être plus faible chez les personnes âgées (9). Par exemple, une méta-analyse récente a révélé que les adultes de plus de 50 ans présentaient des titres d'anticorps moyens maximaux plus faibles à la suite d'un schéma de PPE contre la rage. Bien que les titres moyens maximaux aient été protecteurs (supérieurs à 0,5 UI/ml), les taux de séroconversion étaient plus faibles chez les personnes âgées de plus de 50 ans que chez celles âgées de moins de 50 ans (7). De même, des études de prophylaxie préexposition (10,11) ont révélé un gradient d'immunogénicité et de séroconversion décroissant fondé sur l'âge. D'autres études sur les titres d'anticorps avant le rappel ont également révélé un gradient fondé sur l'âge (12).

Malheureusement, il y a des lacunes en matière de recherche sur l'immunogénicité du vaccin contre la rage chez les adultes de plus de 70 ans. Une solide stratégie de recherche documentaire menée pour cet article a permis de dégager une seule série de cas qui a analysé séparément les données des personnes de plus de 70 ans. Cette étude a comparé les titres des anticorps de différents groupes d'âge, y compris 10 personnes de plus de 70 ans, et n'a pas trouvé de différence fondée sur l'âge (13).

Surveillance de la réaction à la prophylaxie post-exposition contre la rage

Le vaccin contre la rage étant hautement immunogène et efficace dans la plupart des populations, le GCI recommande très rarement une sérologie après la PPE. Chez les personnes immunocompétentes, la sérologie est recommandée 7 à 14 jours après la réalisation d'une série de PPE contre la rage uniquement en cas d'« écart important » par rapport au calendrier recommandé ou d'utilisation de vaccin non recommandé (2).

Le GCI recommande la sérologie 7 à 14 jours après une série de cinq doses de PPE contre la rage chez les personnes immunodéprimées (2). Malgré les données probantes suggérant une réaction immunitaire plus faible aux vaccins contre la rage chez les personnes âgées, l'âge n'est pas considéré comme un facteur de risque immunocompromettant dans le GIC; par conséquent, il n'y a pas de recommandations précises pour la surveillance sérologique chez les personnes âgées après la PPE contre la rage. Bien que cela soit conforme à certains documents d'orientation, y compris celui de l'Organisation mondiale de la Santé (3), les documents d'orientation en français (14) suggèrent d'effectuer la sérologie après une série de PPE contre la rage chez les personnes âgées.

En cas de réaction inadéquate des anticorps à la vaccination, il est recommandé de procéder à une deuxième série de vaccinations ainsi qu'à de nouveaux tests sérologiques. Le GIC ne fournit pas de lignes directrices supplémentaires sur la vaccination si la deuxième série de vaccins de PPE contre la rage ne produit pas une réaction adéquate des anticorps, indiquant plutôt que « certaines personnes immunodéprimées pourraient ne jamais produire une réaction immunitaire appropriée » (2). Un examen de la littérature publiée et de la littérature grise n'a pas non plus permis de trouver des documents d'orientation ou des déclarations pertinentes fournissant une orientation après une réaction sérologique inadéquate à deux séries complètes de PPE contre la rage.

La « British HIV Association » (15) émet des suggestions pour les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne recevant pas de séroconversion après un schéma initial de PPE contre la rage, suggestions qui pourraient s'avérer instructives pour d'autres non-répondants (y compris les non-répondants multiples après plusieurs séries de vaccins). Ils proposent que ces personnes se voient offrir des doses de vaccin à double dose ou plus fréquentes et qu'on envisage une combinaison de voies ID et sous-cutanées au cours d'une série subséquente de vaccins de PPE contre la rage. Des stratégies similaires ont également été utilisées chez les patients immunodéprimés séronégatifs (16).

Discussion

Ce cas est unique, car il s'agit du premier cas publié d'une personne présentant une réponse sérologique à la voie ID de la vaccination de PPE contre la rage après une non-réaction à la voie IM. Ceci est important, car on sait très peu de choses sur la modification de la voie d'administration de la vaccination de la PPE contre la rage. Un examen systématique récent a permis de relever seulement deux études sur le sujet (17). En se fondant sur les données probantes limitées, les auteurs ont conclu que la modification de la voie d'administration, soit pendant une série de PPE contre la rage, soit entre une série de prophylaxie préexposition et une série de prophylaxie post-exposition, était un moyen sûr et efficace d'obtenir une réaction sérologique. L'examen n'a révélé aucune recherche antérieure sur les modifications de voies d'administration entre les séries de vaccination de la PPE contre la rage, comme le montre ce cas.

Ce cas est également unique en ce qu'il démontre une réaction sérologique adéquate après une troisième série de vaccination de la PPE contre la rage. Des recherches antérieures ont révélé que les personnes ne réagissant pas à une première série de PPE contre la rage réagissent presque uniformément après l'administration des doses supplémentaires (16,18). Dans de rares cas, on a relevé des non-répondants chroniques, généralement atteints d'une immunodépression sévère, ne présentant pas de séroconversion, quelle que soit la stratégie de revaccination (2,19).



La réaction sérologique adéquate du patient après la vaccination par voie ID peut refléter le rôle important de la peau dans le système immunitaire et en particulier la concentration plus élevée de cellules présentatrices d'antigènes dans la peau (8). Il se peut aussi qu'il s'agisse d'une fonction d'une dose cumulative totale de vaccin plus élevée. On ne sait pas si ce patient aurait reçu une séroconversion plus tôt si nous avions essayé d'autres stratégies au cours de la deuxième série de PPE contre la rage, comme l'administration d'un vaccin par voie ID, la « double dose » ou des doses plus fréquentes, bien que ces stratégies ne soient pas abordées dans le GIC.

Conclusion

Compte tenu de la fréquence à laquelle les expositions potentielles à la rage sont gérées, il est important que les cliniciens et les praticiens de la santé publique soient au courant des approches à adopter à l'égard des cas complexes tels que les non-répondants à la PPE contre la rage. Ce cas suscite trois considérations pour la pratique de la santé publique. D'abord, en raison de la nature mortelle de la maladie, nous croyons qu'il est médicalement prudent d'effectuer une sérologie complète chez les adultes âgées de 70 ans et plus après chaque série de PPE contre la rage jusqu'à ce que de nouvelles recherches puissent décrire avec plus de certitude la nature de la réaction immunitaire des personnes âgées à la vaccination contre la rage. Ensuite, nous soutenons que les cliniciens peuvent tenir compte des circonstances dans lesquelles une voie différente d'administration du vaccin profiterait aux personnes ne répondant pas à une série initiale de PPE contre la rage. Enfin, étant donné que ni le GCI ni d'autres documents d'orientation déterminés au cours d'une analyse documentaire ne fournissent de conseils en matière de gestion de cas aux personnes ne recevant pas de séroconversion après deux séries de vaccination de la PPE contre la rage, nous recommandons de poursuivre les recherches et d'élaborer des lignes directrices pour combler cette lacune.

Déclaration des auteurs

R. M. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction-ébauche originale et révision, administration
 C. N. — Conservation des données, enquête, rédaction-examen et révision, visualisation
 M. T. — Conceptualisation, enquête, rédaction-examen et révision
 R. T. — Conceptualisation, enquête, rédaction-examen et révision, supervision

Le contenu de l'article et les points de vue qui y sont exprimés n'engagent que les auteurs et ne correspondent pas nécessairement à ceux du gouvernement du Canada.

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier J. Beehler, bibliothécaire au Réseau de services bibliothécaires partagés (RSBP), pour ses contributions substantielles à l'analyse documentaire effectuée pour ce manuscrit.

Les auteurs souhaitent reconnaître les contributions des nombreux autres professionnels de la santé ayant participé aux soins du patient décrits dans cet article.

Nous tenons à remercier le mandataire spécial du patient pour l'appui apporté à cet article.

Financement

Santé publique Ottawa a appuyé ce travail.

References

1. Ministry of Health. Ontario Public Health Standards: Requirements for Programs, Services and Accountability, Infectious Disease Protocol, Appendix 1: Case Definitions and Disease-Specific Information, Disease: Rabies. Toronto, ON: Ministry of Health, 2022. https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/rabies_chapter.pdf
2. Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre la rage : Guide canadien d'immunisation. Ottawa, ON : ASPC; 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-18-vaccin-contre-rage.html>
3. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations. Vaccine 2018;36(37):5500–3. DOI PubMed
4. Santé publique Ontario. Comité consultative ontarien de l'immunisation. L'administration du vaccin antirabique par voie intradermique en prophylaxie post-exposition en Ontario. Toronto, ON : Gouvernement de l'Ontario; 2022. https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/O/2022/oiac-intradermal-route-rabies-vaccine-post-exposure.pdf?rev=e63870749eea42559877c60990723300&sc_lang=fr
5. Denis M, Knezevic I, Wilde H, Hemachudha T, Briggs D, Knopf L. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. Vaccine 2019;37 Suppl 1:A99–106. DOI PubMed



6. Li R, Li Y, Wen S, Wen H, Nong Y, Mo Z, Xie F, Pellegrini M. Immunogenicity and safety of purified chick-embryo cell rabies vaccine under Zagreb 2-1-1 or 5-dose Essen regimen in Chinese children 6 to 17 years old and adults over 50 years: a randomized open-label study. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(2):435–42. [DOI PubMed](#)
7. Xu C, Lau CL, Clark J, Rafferty AC, Mills DJ, Ramsey L, Gilbert B, Doi SA, Furuya-Kanamori L. Immunogenicity after pre- and post-exposure rabies vaccination: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Vaccine* 2021;39(7):1044–50. [DOI PubMed](#)
8. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine* 2007;25(44):7605–9. [DOI PubMed](#)
9. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 17: rabies. Geneva (CH): WHO; 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259511>
10. Furuya-Kanamori L, Ramsey L, Manson M, Gilbert B, Lau CL. Intradermal rabies pre-exposure vaccination schedules in older travellers: comparison of immunogenicity post-primary course and post-booster. *J Travel Med* 2020;27(7):taaa006. [DOI PubMed](#)
11. Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, Weinstein P. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule--a case series of 420 travelers. *J Travel Med* 2011;18(5):327–32. [DOI PubMed](#)
12. Morris J, Crowcroft NS, Fooks AR, Brookes SM, Andrews N. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune response before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin* 2007;3(5):165–70. [DOI PubMed](#)
13. Gautret P, Vu Hai V, Soavi MJ, Parola P, Brouqui P. [Influence of age on antibody titers following rabies post-exposure prophylaxis]. *Pathol Biol (Paris)* 2012;60(5):322–3. [DOI PubMed](#)
14. Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Édition 2012. Saint-Denis: Inpes, coll. Varia, 2012: 488 p. <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/guide-des-vaccinations-direction-generale-de-la-sante-comite-technique-des-vaccinations-edition-2012-vaccination/>
15. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, Ho A, Hunter M, Ladhani S, Lawton M, MacMahon E, McSorley J, Pozniak A, Rodger A. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med* 2016;17 Suppl 3:s2–81. [DOI PubMed](#)
16. Hay E, Derazon H, Bukish N, Scharf S, Rishpon S. Postexposure rabies prophylaxis in a patient with lymphoma. *JAMA* 2001;285(2):166–7. [DOI PubMed](#)
17. Kessels J, Tarantola A, Salahuddin N, Blumberg L, Knopf L. Rabies post-exposure prophylaxis: A systematic review on abridged vaccination schedules and the effect of changing administration routes during a single course. *Vaccine* 2019;37 Suppl 1:A107–17. [DOI PubMed](#)
18. Uwanyiligira M, Landry P, Genton B, de Valliere S. Rabies postexposure prophylaxis in routine practice in view of the new Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization recommendations. *Clin Infect Dis* 2012;55(2):201–5. [DOI PubMed](#)
19. Wilde H. Editorial commentary: rabies postexposure vaccination: are antibody responses adequate? *Clin Infect Dis* 2012;55(2):206–8. [DOI PubMed](#)